

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

325

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

René BRÉVILLE

Ancien Interne des Hôpitaux de Caen
Lauréat de l'École de Médecine de Caen

LE NÉOSALVARSAN

SON ACTION ET SON EMPLOI DANS DIVERSES AFFECTIONS
EN DEHORS DE LA SYPHILIS

Président : M. LEJARS, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1920

325

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

René BRÉVILLE

Ancien Interne des Hôpitaux de Caen
Lauréat de l'École de Médecine de Caen

LE NÉOSALVARSAN

SON ACTION ET SON EMPLOI DANS DIVERSES AFFECTIONS
EN DEHORS DE LA SYPHILIS



Président : M. LEJARS, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	Ch. RICHET
Physique médicale	N.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	HUTINEL
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	QUENU
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique.	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LEJARS

*A tous ceux qui nous ont donné
leur enseignement et prodigué
leurs conseils.*

A Monsieur le Docteur A. BRÉCHOT

Chirurgien des Hôpitaux

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CAEN

A Monsieur le Professeur HUTINEL

A Monsieur le Professeur BAR

LE NÉOSALVARSAN

Son action et son emploi dans certaines affections
en dehors de la Syphilis

INTRODUCTION

L'action si remarquable par laquelle le novarsénobenzol se manifeste sur les diverses lésions de la syphilis avait amené différents auteurs à observer celle qu'il pourrait avoir sur d'autres affections de même origine, à savoir le paludisme, la dysenterie amibienne, le typhus récurrent, maladies provoquées par des protozoaires.

Ravaut notamment, dès 1915, essaya un traitement mixte du paludisme par les arsenicaux et la quinine. Il obtint d'excellents résultats, particulièrement dans les formes rebelles où la quinine employée seule n'obtenait plus aucun effet. Ravaut concluait de ses essais « que la cessation des accès restait un fait acquis ; en même temps l'état général s'améliorait considérablement, le facies se colorait, l'appétit revenait, le poids augmentait ».

Laurent Moreau obtint également d'excellents

résultats dans le traitement des manifestations graves du paludisme par le novarsénobenzol employé en injections intraveineuses, sans adjonction de quinine.

De même Manquat signale les bons effets obtenus en traitant la fièvre récurrente par le néosalvarsan.

Pareillement le néosalvarsan fut expérimenté dans différentes affections spirillaires, notamment dans l'angine de Vincent (Achard et Flaudin), dans un cas de gangrène fuso-spirillaire (Perrin). Là encore des résultats intéressants furent obtenus.

Certains auteurs ne doutant pas qu'à côté de ces actions un peu spéciales, le novarsénobenzol possédait un pouvoir antiseptique réel l'essayèrent pendant la guerre dans le traitement de la gangrène gazeuse (Lacapère et Lenormant). Notre maître, le Dr Bréchet, retira de bons résultats de son emploi dans la thérapeutique de cette affection sans toutefois obtenir des résultats réellement probants.

Il restait à essayer le rôle du néosalvarsan comme antiseptique dans les diverses infections générales ou locales que la guerre nous a donné si souvent l'occasion d'observer. En effet, l'étude de la thérapeutique antiseptique des plaies conduit nécessairement à la recherche d'une thérapeutique endoveineuse. L'action résolutive et cicatrisante des préparations arsenicales est telle sur les lésions syphilitiques infiltrées, gommeuses, ulcérées, qu'il semble logique d'essayer son action non seulement sur les infections générales pyogènes, mais aussi sur

les plaies des parties molles et en particulier sur les plaies anciennes à forme ulcéreuse dont les porteurs traînent d'hôpitaux en hôpitaux et où les divers antiseptiques locaux sont essayés les uns après les autres sans résultat bien souvent que celui de voir la plaie s'ulcérer davantage.

C'est cette action antiseptique, exercée en dehors de toute syphilis, que nous avons expérimenté dans le service du Docteur Bréchet à l'Hôpital militaire Villemin et à cette occasion nous tenons à lui adresser nos remerciements les plus vifs pour l'obligeance qu'il n'a cessé de nous montrer pendant les quelques mois où nous avons poursuivi ces recherches.

Nous ne pûmes, à notre grand regret, apporter à l'appui de toutes nos observations le concours pourtant essentiel de la réaction de Bordet-Wassermann, l'installation précaire de l'établissement dans lequel nous travaillions, ne nous l'ayant pas permis. Néanmoins nous pûmes l'obtenir dans les deux tiers environ de nos observations. Nous ne nous occuperons du reste dans cet ouvrage que de celles où le résultat fut nettement négatif, laissant aux autres le doute toujours possible d'une syphilis existante et non avouée.

CHAPITRE PREMIER

Clinique médicale

A) Action du novarsénobenzol sur les accidents ulcéreux spécifiques

L'action du néosalvarsan est singulièrement rapide sur le chancre primitif. L'ulcération se dessèche rapidement, en quelques jours, quatre à six environ puis elle pâlit, s'épidermise et tout est terminé dix ou douze jours après la première injection.

Un fait remarquable est à signaler (nous avons constaté des faits du même ordre dans les plaies non spécifiques que nous avons soignées). Le premier ou le deuxième jour après la première injection, le chancre entre en turgescence, devient rouge, suintant, parfois un peu douloureux, puis tout rentre dans l'ordre en quelques jours et le processus de guérison se déroule normalement.

L'action sur les syphilides ulcéreuses de la période secondaire n'est pas moins évidente. Pendant les cinq ou six premiers jours qui suivent l'injection les lésions ne subissent qu'une modification légère, puis brusquement les ulcérations se dessèchent et en trois

ou quatre jours la réparation cicatricielle est complète. On peut parfois se montrer étonné de l'inactivité apparente du traitement chez les sujets porteurs de lésions recouvertes d'épaisses croûtes. En réalité le travail de réparation se fait au-dessous d'elles et lorsque celles-ci tombent après quelques jours, l'on est heureusement surpris de trouver en leur lieu et place une surface parfaitement cicatrisée.

Les manifestations tertiaires n'offrent pas plus de résistance à l'action du néosalvarsan. On peut même dire que l'efficacité de ce médicament est particulièrement saisissante sur toutes les formes ulcéro-gommeuses de ce stade de l'affection syphilitique.

B) *Action du novarsénobenzol sur diverses affections médicales*

Des diverses recherches effectuées sur l'action du néosalvarsan dans la syphilis il était résulté nettement que les spirochètes étaient détruits en masse. Puisque ce médicament possédait une telle action microbicide, pourquoi ne pas en essayer l'effet sur des maladies à protozoaires ? C'est ce que firent Ravaut, Werdrel, Moreau et d'autres dans le paludisme ; Mauquet et Best dans la dysenterie amibienne et le typhus récurrent, et si les résultats ne furent pas toujours aussi constants que dans la syphilis, néanmoins ils furent suffisants pour permettre d'en faire la base d'un traitement rationnel, là où les médicaments qualifiés spécifiques n'avaient pas réussi.

Par contre les résultats furent splendides lorsqu'on essaya le néosalvarsan sur une autre catégorie de germes pathogènes, les fuso-spirilles : Angine de Vincent, gangrène fuso-spirillaire du poumon, affections diverses de la bouche à spirilles. Il faut enregistrer à cet égard des succès patents en particulier dans l'angine de Vincent où la plupart du temps la résolution était obtenue en deux ou trois jours (Achard et Flandin, Perrin, etc). A cet égard on peut qualifier le néosalvarsan de médicament réellement spécifique.

Ne signalons que pour mémoire les diverses affections générales ou locales où il fut employé : l'anémie, le carcinome, la chorée, la filariose, la lèpre, le sarcome, la tuberculose, les verrues et nombre d'autres. Mais à leur égard les résultats furent tellement incertains qu'on ne peut en faire état.

CHAPITRE II

Clinique chirurgicale

A) *Septicémies. — Pyohémies*

C'est surtout dans le domaine chirurgical que le novarsénobenzol fut employé systématiquement par un certain nombre d'auteurs.

La gangrène gazeuse qui fut un champ d'expériences considérable pendant toute la guerre fut la première affection chirurgicale que l'on songea à traiter par le néosalvarsan et dès 1915 Lenormant et Lacapère rapportèrent le résultat de quelques-unes de leurs observations. Ils conclurent que l'arsénobenzol n'avait pas eu les allures d'un traitement spécifique, mais qu'il avait donné des améliorations indiscutables et importantes de l'état général du blessé. Dans un cas de gangrène du pied par exemple voici ce qu'ils constataient : « Le lendemain de la première injection on note un changement très net, l'état général est meilleur, la température a baissé, la plaie est détergée et couverte de bourgeons saignants bien vivaces, le liséré d'épidermisation commence à apparaître à la périphérie ; au bout de

quelques jours le malade ne souffre presque plus. »

Dans une autre observation ils disent : « L'action du traitement arsénical fut évidente. Les accidents de gangrène évoluaient d'une façon extensive et rapide. L'état général était franchement mauvais ; la situation nous avait paru très grave. Sans doute c'est l'amputation immédiatement pratiquée qui fut la cause essentielle de l'arrêt des progrès de la gangrène, mais peut-être la première injection de novarsénobenzol y eut-elle aussi sa part. En tout cas au bout de quelques jours, alors que la fièvre persistait et que la plaie suppurait abondamment et présentait encore de nombreux points mortifiés, l'administration nouvelle du médicament en injection intra-veineuse a amené avec la chute de la température, une transformation véritable, presque instantanée du moignon. »

De même le Dr Bréchet observa de bons résultats dans les septicémies typiques où l'infection sanguine occupe exclusivement la scène. Dans un cas de septicémie streptococcique avec hémoculture positive, il obtint avec le néosalvarsan un succès plus net qu'il n'en avait obtenu antérieurement par l'usage d'autres antiseptiques : électrargol intra-veineux, sérum anti-streptococcique, peptone, abcès de fixation. Sur plus de 300 observations dans lesquelles le néosalvarsan fut employé par lui tant dans les septicémies que les pyohémies, il croit pouvoir conclure de son rôle utile dans ces affections.

Nous avons nous-même eu l'occasion de soigner

par des doses intensives de néosalvarsan un blessé qui avait eu un pied écrasé par un tramway et qui eut quatre jours plus tard des accidents faisant penser à un début de gangrène gazeuse. Certes on dût lui faire l'opération de Syme, mais l'état général était déjà alors très mauvais et nous eûmes nettement l'impression que l'amélioration qui se fit les jours suivants n'était pas seulement l'œuvre de l'amputation, mais probablement aussi beaucoup celle du composé arsénical que nous lui avons immédiatement injecté à doses moyennes et répétées fréquemment.

Nous avons essayé également l'action du novarsénobenzol sur un cas d'ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur chez un jeune soldat. Traité par erreur pour rhumatisme articulaire pendant un mois le diagnostic d'ostéomyélite fut posé à son arrivée dans le service. Une première injection de néosalvarsan fut faite dès le premier jour et le lendemain une large arthrotomie fut pratiquée. Elle permit de constater des lésions considérables de l'épiphyse fémorale remontant jusqu'à l'union du tiers inférieur avec le tiers moyen de la diaphyse. Ces lésions étaient telles que l'amputation de cuisse s'imposait. Elle ne fut pas pratiquée par suite de l'extrême faiblesse du blessé. Du néosalvarsan lui fut fait à haute dose et une amélioration locale très nette fut constatée les jours suivants. Certes les résultats ne furent pas aussi démonstratifs que nous l'aurions désiré, mais ils nous permirent cependant de leur tirer cette conclusion : la véritable opération qui se trou-

vait évidente était l'amputation de cuisse ; il ne fut cependant pratiqué qu'une large arthrotomie par suite des circonstances mentionnées ci-dessus. S'il est permis de penser que l'opération pratiquée intervint pour une grande part dans l'amélioration consécutive, il est permis de penser également que l'influence du traitement par le néosalvarsan y contribua lui aussi dans une grande mesure. En tous les cas trois mois après, de légers mouvements subsistaient dans l'articulation du genou, la suppuration avait beaucoup diminué, l'état général s'était considérablement amélioré et l'on pouvait avoir la certitude qu'une résection ne serait plus nécessaire et que le malade pourrait se servir utilement de son membre.

B) *Plaies*

En dehors de ces diverses affections chirurgicales, nous limitâmes plus particulièrement nos recherches au traitement des plaies, spécialement des plaies atones, reliquats de ces blessures de guerre ayant entraîné de larges cicatrices adhérentes à l'os qui pour une raison quelconque (léger traumatisme, microbisme latent, etc.) se remettent à suppurer et qu'il est impossible de guérir par les traitements antiseptiques habituels.

Etudions d'abord l'action sur les plaies récentes. Nous avons constaté dans ces cas une action cicatrisante très marquée. Le tissu de cicatrice progressait chaque jour avec une rapidité étonnante et en

quelques jours une plaie de surface assez large était complètement comblée. Il convient de remarquer que nous avons écarté systématiquement tout antiseptique des plaies et que notre seul pansement consistait en un nettoyage de la plaie à l'eau bouillie avec application de gaze sèche, pansement renouvelé selon les cas tous les jours ou deux ou trois fois par semaine.

Sur les plaies anciennes, si quelques cas ne donnèrent pas de résultats probants, nous observâmes par contre dans la plupart des succès très nets, et c'est sur ce chapitre que nous désirons spécialement insister.

Condamnés pendant des mois et des mois à venir régulièrement à l'hôpital se faire soigner des plaies qui n'ont aucune tendance à la guérison, les blessés atteints de ces affections désespèrent de voir se terminer leurs maux et sont d'autre part pour la communauté une charge lourde par la longueur des soins qui sont à leur donner.

Frappé par l'influence toute spéciale du néosalvarsan sur les accidents ulcéreux de la syphilis en particulier les vieilles gommes qui guérissent par le traitement en quelques jours, nous avons voulu essayer de quelle façon il se comporterait à l'égard de ces vieilles plaies atones de la guerre, en dehors bien entendu de toute syphilis.

L'aspect de ces plaies est ordinairement le suivant : parfois elles sont plus grandes que l'ulcération aiguë du début, parfois après une période de cicatrisation,

l'ulcération s'agrandit, parfois elle s'étend aux dépens des greffons qui avaient commencé à prendre.

L'aspect et la forme de ces ulcérations sont variés; tantôt elles sont arrondies ou ovalaires comme un ulcère variqueux, (parfois elles sont aussi curvilignes qu'une syphilide, exceptionnellement même leur bord est polycyclique), tantôt elles sont irrégulières, fusiformes, et même étoilées ou déchiquetées. Les bords exceptionnellement en pente douce sont presque toujours entaillés; tantôt ils sont à pic, épais, calleux, parfois en relief; tantôt ils sont peu épais. Le fond est atone, blafard, rose jaunâtre ou rouge, lisse, irrégulier ou végétant. Ces ulcérations finissent par prendre l'aspect des ulcères trophiques. Le tout repose sur une cicatrice souple ou sur un bloc fibreux. L'épidermite microbienne de la peau environnante est fréquente. Il s'écoule un liquide séreux ou purulent abondant.

Il s'agit le plus souvent au début de blessures peu profondes. Aux premiers pansements elles ne présentent rien de particulier, puis peu à peu elles prennent l'aspect décrit plus haut.

Les plaies atones affectionnent avec prédilection certaines régions : la face dorsale des mains et des pieds, la face antéro-interne des jambes variqueuses, la face interne des bras.

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, les traitements classiques ne donnent nulle amélioration. Les antiseptiques détruisent et irritent les tissus hyporésistants. Les pansements humides macèrent les

téguments périphériques, provoquent la dermite ou la folliculite.

Au contraire le traitement par le néosalvarsan est fort simple. En moyenne nous avons pratiqué deux injections intra-veineuses de novarsénobenzol Billon à la dose de 0 gr. 30 par semaine, mais dans beaucoup de cas nous en avons fait jusqu'à trois et quatre.

A la suite de la première injection nous avons observé dans presque tous les cas un suintement plus considérable de la plaie pendant les trois ou quatre premiers jours, en même temps que le malade ressentait des douleurs plus vives à son niveau. Mais rapidement tout rentre dans l'ordre et après la deuxième injection les douleurs disparaissent. En même temps que la suppuration diminue on voit apparaître (action remarquablement rapide sur des plaies stationnaires depuis plusieurs mois) sur les bords de la plaie une petite bande cicatricielle qui augmente plus ou moins rapidement selon les sujets traités. En tous les cas à chaque pansement de nouveaux progrès sont chaque fois constatés, si bien que cette plaie qui souvent avait plutôt tendance à s'agrandir qu'à se refermer se comble petit à petit, alors qu'il n'est fait que de simples pansements secs.

Chaque fois nous avons eu des succès sur les plaies atones des parties molles, mais par contre nous avons subi des insuccès complets toutes les fois où nous avons voulu traiter des plaies à origine osseuse.

Il est vrai que dans presque tous ces cas il devait exister profondément des séquestres osseux ou des corps étrangers et il est bien évident que le néosalvarsan ne pouvait agir sur ces éléments.

Il est un fait particulièrement intéressant que nous pûmes constater presque toujours : c'est l'action manifeste sur l'état général du sujet. Chez des sujets débilités nous avons vu l'appétit devenir meilleur, le poids augmenter, la circulation plus active, l'hématose plus parfaite.

Le cas le plus frappant qu'il nous fut donné d'observer est celui d'un soldat atteint de néoplasme de l'humérus. Lorsqu'il entra dans le service il présentait une large plaie au niveau du tiers moyen du bras droit d'une odeur infecte. Son état général était excessivement mauvais. Très amaigri, avec un teint jaune paille, il avait un appétit presque nul. Une désarticulation de l'épaule fut effectuée. La plaie opératoire se mit à suppurer abondamment et une fièvre élevée se manifesta rapidement. Du néosalvarsan fut fait dès le troisième jour et bientôt la fièvre se mit à baisser tandis que l'aspect de la plaie devenait de jour en jour meilleur. Mais ce qui nous frappa davantage, c'est l'effet manifeste qu'eut le traitement sur l'état général du blessé. Nous l'avons soigné d'une façon intensive, lui faisant pendant un mois des injections de néosalvarsan à la dose de 0 gr. 30 tous les deux jours et à la fin du traitement, alors que la plaie était dans le meilleur état possible, notre malade avait retrouvé un appétit normal, il

avait augmenté de poids d'une façon très appréciable, son teint jaune paille avait disparu. Il se trouvait en excellente voie de guérison, lorsque nous quittâmes le service.

CHAPITRE III

Physiologie pathologique

Il résulte donc de nos constatations que l'action du novarsénobenzol est très nette dans un certain nombre de cas, et si du moins nous n'avons pas toujours enregistré des succès réels, du moins nous avons souvent obtenu des améliorations notables. Nous tenons à ce point de vue à noter la confiance très grande montrée envers cette méthode de traitement par les blessés dont nous avons vu un certain nombre solliciter réellement soit la reprise d'un traitement abandonné parce que les résultats ne nous semblaient pas être suffisants, soit l'établissement de ce traitement pour l'affection dont ils étaient atteints.

Ceci étant donc admis nous avons voulu chercher à établir le mode d'action du néosalvarsan sur l'organisme.

Deux faits sont classés d'une façon incontestable : l'arsenic est anti-infectieux et reconstituant et le néosalvarsan en sa qualité de composé arsenical possède les mêmes propriétés.

En effet que constate-t-on souvent dans la syphilis

après la première injection ? Certains phénomènes de réaction et notamment une fièvre légère avec le néosalvarsan, mais qui était souvent intense après l'injection du salvarsan d'Ehrlich. La plupart des auteurs font dépendre la fièvre de la destruction des spirochètes et de la mise en liberté de leurs toxines et en effet la recherche des spirochètes montre une diminution rapide de leurs éléments après une ou deux injections de néosalvarsan.

Il en est de même pour le paludisme où la recherche des protozoaires pratiquée le lendemain de la première injection a montré aux auteurs qui ont utilisé cette méthode dans le traitement de cette maladie une diminution considérable de ceux-ci.

Bruhl a examiné la question de la valeur antiseptique du néosalvarsan *in vitro* et voici ce qu'il en a obtenu : les résultats diffèrent un peu d'une espèce microbienne à l'autre, mais sont constants si l'on considère la même espèce microbienne ; il a constaté que le pouvoir hémolytique considérable de certains streptocoques avait notablement diminué dans les solutions de 914 à 1/5000 et à 1/2000. D'une façon générale les streptocoques et les diplocoques se trouvent le plus efficacement combattus. Pratiquement une solution au 1/1000 est dépourvue de microbes après vingt-quatre heures d'étuve. Pour combattre les staphylocoques et le proteus, il faut des solutions plus concentrées à 1/500. Et il conclut qu'on ne saurait donc nier le pouvoir antiseptique incontestable du néosalvarsan. Il est très inférieur

à celui du sublimé, de l'acide phénique et autres antiseptiques. Son pouvoir antiseptique modéré permet d'admettre qu'il est moins nocif pour les cellules de l'organisme.

Nous avons voulu *in vivo* chercher à constater cette action antiseptique, mais nous n'avons pas obtenu des résultats suffisants. Systématiquement nous avons étudié le pus des plaies que nous avons traitées en employant pour cette recherche la méthode de Carrel. Il nous a semblé observer en général dans les jours qui suivaient la première injection une phagocytose plus active avec diminution rapide des microbes dans certaines plaies récentes des parties molles, mais les résultats ont été inconstants. Dans les plaies anciennes, nous n'avons par contre relevé aucun exemple de ce genre. De même l'examen du sang au point de vue de la formule leucocytaire ne nous a point montré de faits bien saillants. Nous étions réduits à observer l'amélioration générale ou locale du sujet traité qui ne faisait aucun doute dans la plupart des cas.

C'est d'ailleurs un fait constaté par plusieurs auteurs et notamment par Policard qui dit dans son traité sur l'évolution de la plaie de guerre : « la phagocytose, facteur classique d'immunisation, n'apparaît pas avec une netteté incontestable dans les plaies de guerre. On observe des faits troublants : des plaies se débarrassent de leurs germes sans que jamais on ne puisse saisir une figure de phagocytose dans les leucocytes de l'exsudat. Dans d'autres plaies, on

rencontre d'autant plus de figures phagocytaires que les germes sont plus nombreux. Ailleurs avec l'amélioration clinique évidente de la blessure, le chiffre des phagocytoses observées à son niveau tombe à zéro. Il semble certain que l'élément essentiel de la lutte contre l'infection dans les plaies, c'est le pouvoir microbicide des humeurs. La phagocytose n'apparaît que comme tout à fait secondaire.

C'est d'ailleurs l'opinion de Ravaut lorsqu'il dit qu'il suffit d'observer pour voir que des modifications apportées dans l'équilibre des humeurs, soit par des maladies intercurrentes, soit par les modifications glandulaires que subit l'organisme au cours de l'existence, soit par des interventions thérapeutiques par voie interne font souvent disparaître des dermatoses qui s'étaient jusqu'alors montrées rebelles aux traitements externes.

Pour pouvoir expliquer la véritable action du néosalvarsan sur l'organisme, il faut s'en rapporter à celle propre de l'arsenic. Or qu'observe-t-on dans les cas d'intoxication par l'arsenic ? En cas d'intoxication aiguë, il se produit une évidente destruction cellulaire suivie d'une réaction réparatrice intense. Dans le sang il y a une déglobulisation rapide suivie dès le lendemain de réparation sanguine, rénovation qui dépasse le but et on arrive à noter un taux globulaire supérieur au chiffre initial. Il existe donc à ce moment une véritable hyperglobulie, puis le nombre des globules rouges redescend à la normale. La teneur du sang en hémoglobine suit d'une manière

générale une courbe parallèle à celle du taux globulaire.

Pour les globules blancs il y a une période initiale de leucopénie accompagnée de baisse des polynucléaires, puis arrive une leucocytose intense avec pullulation des polynucléaires.

Pour les organes hémato-poïétiques, il se produit également une nécrose, mais l'organisme se débarrasse rapidement des cellules altérées et au bout de quarante-huit heures, on retrouve à l'intérieur des macrophages qui abondent surtout dans la rate.

Les modifications d'ordre régénérateur sont ici très intenses. Dans la moelle il y a une abondante prolifération cellulaire. Toutes les cellules sont proliférées : mononucléaires, globules rouges à noyau et myélocytes. Les normoblastes sont très abondants. Dans la rate et les ganglions l'hyperplasie folliculaire est évidente et considérable (Bloch).

L'action tonique et anti-infectieuse de l'organisme semble donc emprunter sa raison d'activité à sa répercussion sur les organes hémato-poïétiques. L'arsenic détruit les globules sanguins blancs et rouges. Il agit à la façon des rayons X. Or la destruction des globules blancs met en liberté les ferments leucocytaires qui sont des agents microbicides et de plus le processus réparateur qui fait suite explique l'action favorable sur la nutrition.

La destruction globulaire est sans doute plus active avec les substances arsenicales toxiques, de là leurs effets supérieurs. Avec les substances arsenicales

moins toxiques, on cherche moins la destruction globulaire intensive, et partant la mise en liberté des ferments leucocytaires, que la réparation, laquelle peut suivre des destructions globulaires modérées.

CHAPITRE IV

Elimination

Dans un certain nombre de cas nous avons été amenés à essayer le novarsénobenzol à doses répétées et c'est dans ces cas que nous avons obtenu les meilleurs effets au point de vue de la nutrition. De quelle façon s'élimine donc le néosalvarsan ? Voilà ce qu'il est important de mettre au point lorsqu'il s'agit d'injecter des doses qui dans un temps relativement court finissent par former des chiffres impressionnants.

Des recherches faites par Emery, il résulte que l'élimination de l'arsenic chez les malades traités par l'arsénobenzol se fait surtout par l'urine. Elle commence, d'après Karl Greven, une demi-heure ou une heure au plus tard après l'injection et dure en moyenne de dix à quinze jours.

Mais l'urine n'en élimine qu'une partie. On trouve en effet des traces très notables de son passage dans l'intestin.

Abrégia et Carniol ont fait à ce sujet des recherches intéressantes sur l'élimination du néosalvarsan par la bile et leurs résultats ont été les suivants : 1° l'éli-

mination du néosalvarsan apparaît dans la bile duodénale quinze à vingt minutes après l'injection ; 2° cette élimination va en augmentant pendant quarante-cinq à soixante minutes ; 3° après un laps de temps de une heure et demie à deux heures, on note une deuxième et une troisième augmentation de l'élimination ; 4° l'élimination diminue progressivement ensuite et disparaît presque complètement entre la cinquième et la septième heure. En faisant le contrôle entre douze et vingt-quatre heures on ne retrouve plus de néosalvarsan.

Frenkel Herden a montré qu'après l'injection de néosalvarsan, l'élimination de l'arsenic se fait en quantité considérable par les fèces et dure de dix à vingt jours. Il est très probable que la majeure partie de l'élimination se fait par la voie biliaire.

Le néosalvarsan s'élimine également pas la salive et un peu par la peau.

Tenant à vérifier l'élimination de l'arsenic du néosalvarsan chez certains de nos blessés, nous avons fait des recherches de l'arsenic dans les urines et dans les fèces. Pour les urines nous avons employé la méthode d'Abelin et pour les fèces l'appareil de Marsh et nous en avons tiré les conclusions suivantes : l'élimination de l'arsenic est considérable par les urines et par les fèces, mais il nous a semblé nettement que l'élimination principale se faisait par les fèces.

Ce qui nous a semblé surtout intéressant au point de vue pratique, c'est la constatation faite que la

quantité d'arsenic trouvée dans les résidus excrémentitiels des malades qui avaient présenté de légers malaises après l'injection de néosalvarsan était beaucoup moindre que chez ceux qui n'avaient montré aucune intolérance vis-à-vis de ce médicament. Ces résultats nous ont permis d'arrêter le traitement chez ces malades pensant à bon droit à un mauvais fonctionnement des organes éliminateurs et par suite de la rétention, de trouver l'explication des phénomènes par une petite intoxication, ce qui nous a semblé être une indication à l'arrêt du traitement dans ces cas.

CHAPITRE V

Accidents

Le point un peu délicat dans ce traitement des infections généralisées et des plaies locales par le néosalvarsan est dans la constatation qui a été faite à plusieurs reprises des accidents survenus à la suite d'injections de ce médicament. En quoi consistent ces accidents ?

On peut classer trois groupes de faits parmi les accidents consécutifs au traitement intra-veineux de la syphilis par le novarsénobenzol :

1° Accidents d'ordre anaphylactique (Ravaut, Danysg) ou à allure nitritoïde (Millian), c'est-à-dire ceux dans lesquels le mécanisme humoral est immédiatement ou rapidement troublé par l'injection intra veineuse de la solution arsenicale et dont sont responsables des facteurs encore imprécis.

2° Accidents par symbiose arséno-spirochétique qui sont la résultante d'une réaction mixte de l'arsenic sur les spirochètes. Le virus syphilitique impressionné et exalté momentanément par l'arsenic ajoute sa note prépondérante dans l'apparition et l'évolution des symptômes morbides observés ;

3° Accidents par intoxication arsenicale pure, aiguë ou chronique. L'arsenic est ici seul responsable des troubles d'intoxication.

Dans le premier groupe de faits les réactions immédiates ou rapides qui se produisent après les injections intra-veineuses sont très spéciales dans leur symptomatologie. On a comparé leurs effets au choc anaphylactique ou encore aux réactions des nitrites. On sait que ces symptômes sont caractérisés par une hypertension vasculaire extrême, de la pâleur du visage, des tendances syncopales, des œdèmes pulmonaires, des vomissements. Leur pronostic est souvent très grave. Pour quelques auteurs, le solvant sodique semble surtout responsable de ces accidents et il est certain que depuis que l'addition de la soude n'est plus laissée à l'appréciation de l'opérateur, mais exactement dosée dans le composé arsenical, les accidents de cet ordre deviennent en effet de moins en moins fréquents.

Dans le deuxième groupe de faits on connaît bien les accidents de neurotropisme et de méningo-tropisme que de nombreux auteurs (Ravaut, Milian, Jeanselme, etc.) ont étudiés. Ces accidents surviennent surtout à la période secondaire de la syphilis, lorsque la maladie est attaquée trop brutalement par l'injection intra-veineuse de l'arsenic, sans phase prémonitoire d'atténuation mercurielle.

Dans ces conditions les spirochètes du sang et des viscères thoraco-abdominaux refoulés en masse vers les centres nerveux, ou bien les spirochètes à locali-

sation latente nerveuse réactivés dans leur vitalité et leur virulence sous l'influence de l'apport arsenical vont provoquer le branle-bas méningé ainsi que les modifications du liquide céphalo-rachidien avec leurs conséquences directes de paralysie des nerfs crâniens, diplopie, paralysie faciale, névrite optique auditive, etc.

Le troisième groupe ressortit à l'intoxication arsenicale pure. L'ensemble des troubles provoqués par l'arsenic métallique a été synthétisé dans le traité classique de P. Brouardel sur les intoxications et surtout dans la thèse si documentée de G. Brouardel sur l'arsenicisme.

Mais nous croyons pouvoir éliminer presque complètement cette crainte des accidents dans l'emploi du néosalvarsan en dehors de toute syphilis. En effet sur un total de plus de 400 injections intra-veineuses de néosalvarsan que nous avons pratiquées, nous n'avons observé aucun cas présentant le moindre caractère de gravité. Trois malades ont uniquement présenté quelques troubles immédiatement après l'injection, ou quelques heures après pour l'un d'eux, consistant en une sensation d'angoisse précordiale, vertiges, nausées. Un seul présenta pendant une journée quelques vomissements biliaires.

Il est d'ailleurs à remarquer que ces légers accidents survinrent chez ces mêmes individus à chaque injection qui leur fut faite, ce qui indique vraisemblablement des phénomènes d'intolérance. Il nous semble résulter de nos constatations que les injec-

tions de néosalvarsan présenteraient une inocuité sur des sujets exempts de toute syphilis, ce qui nous porterait à croire nettement l'influence de la destruction massive des spirochètes dans la genèse des accidents graves, chose qui ne peut se produire naturellement chez un individu exempt de toute spécificité.

A côté de ces accidents généraux très rares, il nous faut noter les petits accidents locaux beaucoup plus fréquents, mais sur lesquels nous n'insisterons pas. Il arrive encore assez souvent que par une faute de technique ou par suite d'une friabilité particulière des vaisseaux veineux, le liquide injecté passe dans le tissu cellulaire sous-cutané. Or il suffit d'une très petite quantité de néosalvarsan pour provoquer localement des douleurs violentes suivies d'une sensation d'engourdissement du bras. Les pansements humides chauds appliqués immédiatement et continués vingt-quatre ou quarante-huit heures calment ordinairement très bien ces douleurs sans que cet accident laisse subsister de traces ultérieures.

Le traitement général se résume, préventivement chez les sujets intolérants, en l'administration « per os ») de quelques gouttes de la solution d'adrénaline au 1/1000. Les accidents se traitent de même par l'absorption d'adrénaline ou plutôt d'injection sous-cutanée de la même solution pour diminuer les phénomènes vaso-moteurs. Le repos et la diète sont à conseiller dans ces cas.

CHAPITRE VI

Technique du traitement

Nous tenons à signaler un dernier point qui en se plaçant sur le terrain pratique, est d'une grande importance par la facilité qu'elle donne d'établir le traitement au néosalvarsan sur des malades non hospitalisés et devant continuer à vaquer à leurs occupations journalières. Tous les syphiligraphes ont insisté sur les diverses précautions qu'il y avait à prendre avant, pendant et après l'injection intra-veineuse de néosalvarsan.

Nous les résumerons rapidement en ceci. Le malade doit observer une diète absolue avant l'injection. Il doit rester couché plusieurs heures et notamment au moins deux ou trois heures après l'injection. Le patient doit en plus ne s'alimenter que très peu dans le cours de la journée. L'injection doit être pratiquée le malade couché.

Mais cette technique possible dans la clientèle hospitalière et la clientèle aisée, ne l'est plus du tout dans la classe ouvrière et les circons'tances nous ont obligé à les modifier de telle façon que petit à petit nous en sommes arrivés à supprimer toutes les pres-

criptions d'usage. En effet nous étions amenés à traiter un certain nombre de démobilisés qui venaient une ou deux fois par semaine faire effectuer leur pansement à l'hôpital. Ils auraient difficilement admis le traitement qui leur était proposé s'ils avaient dû pour cela abandonner leur travail pendant une journée entière. Et d'autre part, cas de force majeure, comme ils n'étaient pas hospitalisés, il était difficile de les faire rester plusieurs heures couchés à l'hôpital. Si bien que nous en étions arrivés à supprimer toute précaution spéciale. Nous avons fait la très grosse majorité des injections, le malade étant assis sur une chaise ; nous lui recommandions uniquement de rester quelques minutes immobiles pour que le médicament ne risque pas de ressortir dans le tissu cellulaire sous-cutané par l'orifice pratiqué dans la veine. Il repartait aussitôt après et reprenait ses occupations sans se préoccuper en quoi que ce soit de l'opération qui lui avait été faite.

Jamais nous n'avons observé d'accidents même les plus légers chez ces blessés de l'extérieur (les 3 cas où nous avons observé quelques troubles étant des malades hospitalisés), ce qui donnait d'ailleurs une grande confiance aux blessés soignés par cette méthode.

L'intérêt de cette innocuité des injections intra-veineuses de néosalvarsan chez des sujets non syphilitiques méritait, il nous semble, d'être signalé, car il permet de vulgariser davantage la pratique de cette méthode. Mais nous croyons qu'il faut attirer l'atten-

tion sur le fait que les sujets traités n'étaient pas syphilitiques et que par conséquent la genèse de certains accidents expliqués par la mise en liberté des toxines éliminées lors de la destruction en masse des spirochètes ne peut être invoquée chez des sujets indemnes de toute syphilis.

D'autre part nous croyons qu'il est bon de réagir contre la tendance habituellement admise d'effectuer des injections à doses progressivement croissantes. Nous nous sommes limités au cours de nos essais, à l'emploi de doses moyennes toujours les mêmes, 0 gr. 30 à la fois, et nous pensons pouvoir également expliquer par cette technique les heureux résultats qu'il nous a été donné d'observer, sans être arrêté par des accidents, comme ceux qui ont été trop souvent observés.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M... Roger, trente-sept ans.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde en 1914. Blennorrhagie en 1902. Wassermann négatif.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Blessé le 15 août 1918. Plaie en sillon du tiers moyen de la jambe par éclat d'obus avec fracture du tibia et du péroné. Premier débridement et curetage de la face externe de la jambe le soir même. Cicatrisation trois mois plus tard.

Nouveau curetage à la face interne de la jambe le 26 septembre 1918. Cette plaie cicatrise au bout de deux mois. Abscesses au niveau de cette cicatrice en mars 1919 avec issue d'esquilles d'os. Nouveau curetage des deux faces de la jambe en juin 1919.

Depuis une suppuration continue s'est établie jusqu'à fin août avec persistance d'une large plaie superficielle soignée par des pansements au Dakin, baume du Pérou, alcool iodé, pansements humides. La plaie reste atone et ne présente aucune aptitude à la cicatrisation depuis plus de trois mois, lorsque le traitement au néosalvarsan est commencé.

La plaie présentait à cette époque les dimensions sui-

vantes : longueur 16 centimètres, largeur 5 cm. 5. Le fond sanieux, jaunâtre, reposant directement sur la crête et la face tibiale externe laisse suinter un pus abondant et contenant de nombreux microbes staphylocoques, diplocoques, quelques streptocoques. Souvent dans la journée, le malade ressent des douleurs au niveau de la plaie.

Il est fait dix-huit injections de néosalvarsan à 0 gr. 30 en un mois et demi à dater du 17 octobre. Quatre jours après, un suintement plus considérable apparaît, la douleur augmente. Une nouvelle injection est faite et trois jours après la douleur est disparue, la suppuration a diminué et sur les bords de la plaie on voit se former sur tout le pourtour une bande de cicatrisation qui mesure notamment près de 1 centimètre à l'extrémité inférieure.

Depuis cette époque et alors qu'il n'a jamais été fait que des pausements secs, sans application d'aucun antiseptique, la cicatrisation se poursuit lentement, mais d'une façon constante. Le 1^{er} décembre la plaie présentait les dimensions ci-après : longueur 8 centimètres, largeur 5 centimètres.

La suppuration avait diminué considérablement. La plaie était devenue rougeâtre. La plaie était complètement cicatrisée le 20 janvier 1920.

L'examen du pus pratiqué à différentes reprises a permis de constater une diminution sensible du nombre des microbes.

Total du néosalvarsan injecté : 5 gr. 40.

OBSERVATION II

M... Alphonse, trente-neuf ans.

Antécédents personnels. — Congestion pulmonaire à vingt-cinq ans, Wassermann positif.

Antécédent héréditaire. — Néant.

Histoire de la maladie. — A été blessé le 15 juin 1918 par un éclat d'obus au niveau du bord externe du pied gauche. Le jour même il est fait une esquillogie, renouvelée le 10 janvier 1919 à cause d'une fistule consécutive. Sorti de l'hôpital en mai 1919, complètement cicatrisé.

Une fistule nouvelle se produit en août et une ulcération se produit consécutivement sur l'emplacement de toute la cicatrice.

Il est fait des pansements à l'huile gomenolée, à l'éther, à l'oxyde de zinc sans aucun résultat. La plaie très profonde, longue de 12 centimètres sur 6 centimètres de large, présente un suintement purulent abondant et est très douloureuse. Le fond est sanieux.

Depuis le mois d'août la plaie est restée stationnaire. Le traitement au néosalvarsan est commencé le 7 janvier 1920 par des injections intra-veineuses de 0 gr. 30.

Dès le troisième jour après la première injection, le malade souffre beaucoup moins, mais par contre la plaie suppure beaucoup plus abondamment que précédemment. Puis dès le 14, la suppuration se tarit d'une façon surprenante et la cicatrisation progresse rapidement.

Il est fait huit injections de néosalvarsan entre le 7 janvier

et le 3 février 1920, date à laquelle la plaie est complètement cicatrisée.

Total du néosalvarsan injecté : 2 gr. 40.

OBSERVATION III

R... Emile, vingt ans.

Antécédents personnels. — Rougeole en juin 1919. Nie toute maladie vénérienne.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Le 5 septembre le malade ressentit brusquement dans le genou gauche une douleur vive qui disparut quelques heures plus tard sous l'influence du repos. Le lendemain la douleur réapparaît plus violente et le malade est incapable de se livrer ce jour-là au travail. Le 8 septembre les douleurs étaient tellement vives que le malade doit être conduit à l'hôpital avec le diagnostic rhumatismes.

Traité pendant trois semaines au salicylate de soude. Le genou enflait chaque jour, tandis que la température atteignait 39 degrés.

Le malade entre dans le service de chirurgie le 11 octobre et le diagnostic d'ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du fémur avec arthrite du genou est immédiatement posé.

A l'examen du membre on constate une énorme tuméfaction du genou avec marbrures de la peau. Un gros œdème envahit toute la jambe et le pied et remonte jusqu'à l'union du tiers moyen avec le tiers supérieur de la cuisse. Le

malade est dans l'impossibilité de soulever la jambe du lit. A la palpation on trouve une fluctuation difficilement perceptible. La douleur est atroce.

Le malade est opéré le lendemain 13 octobre. Il est fait une large arthrotomie avec débridement sur les deux tiers de la face externe de la cuisse. Il est fait issue à une grosse quantité de pus contenant des gouttelettes huileuses. La collection purulente remontait jusque sous le vaste interne. L'opération est terminée par un vaste débridement de la jambe dans les masses profondes.

Du sérum physiologique par la voie intra-veineuse est fait au blessé qui se trouve dans un état de faiblesse extrême.

Le traitement au néosalvarsan est commencé dès le 12 octobre. Une nouvelle injection est faite le 15 octobre. Le malade présente à cette date une grosse amélioration. Température 37°2 le matin, 38 degrés le soir. La plaie présente un bel aspect, rougeâtre, mais suppuré encore beaucoup. Les squiffances sont beaucoup moindres.

Le 20 octobre après trois injections du novarsénobenzol la plaie présente un bel aspect, la suppuration est beaucoup moindre. La fièvre est complètement tombée mais le pouls continue à osciller entre 110 et 130. Il est fait quinze injections de néosalvarsan entre le 12 octobre et le 24 décembre.

L'examen du pus est fait systématiquement et montre une grosse activité phagocytaire vers le 15 octobre. La flore microbienne comprend de nombreux staphylocoques et quelques streptocoques. Le 26 octobre on ne rencontre plus que quelques grappes de staphylocoques.

L'examen du sang montre une polynucléose marquée qui diminue rapidement.

Il n'est fait au malade que des pansements secs sans aucun lavage de la plaie ni application d'antiseptiques.

Le 19 novembre le malade recommence à souffrir de son genou. Le 22 novembre le genou augmente considérablement de volume. Les injections de néosalvarsan qui étaient interrompues depuis le 27 octobre sont reprises le 27 novembre. Immédiatement la température qui était montée à 39°6 redescend le lendemain de la première injection à 38 degrés et redevient normale quatre jours après. Le genou diminue rapidement de volume, des douleurs s'apaisent et le pus qui avait recommencé à s'écouler en grande abondance diminue de quantité.

L'état général des malades s'améliore. L'appétit est excellent. Il reprend de l'embonpoint et souffre beaucoup moins de son genou.

Vers fin janvier, les douleurs du genou étaient extrêmement atténuées et des petits mouvements étaient conservés dans le genou. A cette date le malade n'était pas encore complètement guéri, mais on pouvait être assuré qu'il conserverait sa jambe et qu'il pourrait s'en servir utilement dans un délai rapproché.

Total du néosalvarsan injecté 3 gr. 60.

OBSERVATION IV

R... Alexandre, vingt ans.

Antécédents personnels. — Néant. Pas de maladies vénériennes. Wassermann négatif.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Le 25 octobre glisse sous un tramway et a le pied pris sous une roue. Petite hémorragie arrêtée par la compression.

La moitié antérieure du pied est complètement écrasée. Les tissus environnants sont infiltrés. Le gros, les deuxième et troisième orteils sont presque entièrement désarticulés et sont amputés le 26 octobre. Le 30 on doit faire l'opération de Syme. Le 1^{er} novembre on constate un œdème remontant au tiers moyen de la jambe avec une légère crépitation gazeuse. Il y a de l'infiltration sur le trajet de la saphène interne. Le facies du blessé est pâle, grippé. Température 40 degrés le soir, 39 degrés le matin.

De larges débridements sont faits sur les deux faces de la jambe, remontant jusqu'à la face interne de la cuisse à l'union du tiers moyen avec le tiers supérieur.

Du néosalvarsan est fait les 26 et 29 octobre, 1^{er} 2, 3 et 10 novembre à doses de 0 gr. 30. Le 7, il y a une grosse amélioration. La plaie devient saignante, l'état général est meilleur. La température oscille entre 38°2 et 38°6.

L'examen du pus pratiqué le 1^{er} novembre montre des microbes en quantité innombrables : nombreux cocci, diplocoques, quelques streptocoques, quelques bâtonnets.

Petit à petit le nombre des microbes diminue, la phagocytose s'intensifie et le 11 novembre il n'y a plus que quelques diplocoques en petit nombre.

L'examen du sang est à peu près normal.

Les plaies tardant à cicatriser, le traitement est repris les 8, 12, 18 et 20 décembre. Dès les deux premières injections la cicatrisation fait des progrès considérables, tels que le tissu

de cicatrice recouvre la plus grande surface des plaies dès le 15. Réfection du moignon le 19 décembre.

Total du néosalvarsan injecté 3 grammes.

OBSERVATION v

C... Léon, vingt-six ans.

Antécédents personnels. — Néant. Nie toute maladie vénérienne.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Il y a sept ans, abcès à l'anüs avec fistule consécutive. Opéré un mois après environ. Complète cicatrisation.

Depuis 1915, il s'est réaperçu que de temps en temps sa fistule recommençait à couler par intermittences.

Souffrant plus au début de septembre 1919, il se fait porter malade. Il a de grosses douleurs dans la région anale. Anurie pendant deux jours. Température : 38°5 à 39 degrés.

Deux ou trois jours après, ouverture spontanée d'un abcès. Il est opéré le 22 novembre.

Suppuration abondante consécutive. Présence dans le pus de nombreux microbes : grosse prédominance de bâtonnets, streptocoques et staphylocoques le 25 novembre. La température monte jusqu'à 40 degrés le 27 novembre. Le malade souffre énormément. Le sang présente une polynucléose assez marquée.

Une première injection de néosalvarsan est faite le 25 novembre ; une deuxième le 28 novembre. A partir de ce moment la température oscille autour de 38 degrés.

Le pus examiné le 29, montre une diminution sensible des microbes, dont un grand nombre sont en voie d'être phagocytés. Le malade souffre beaucoup moins.

Une troisième injection est faite le 2 décembre. A partir de ce jour, la température redevient normale. La sécrétion purulente est beaucoup moins abondante. La plaie est devenue rougeâtre avec tendance marquée vers la cicatrisation.

Le 3 décembre, la plaie est presque cicatrisée et complètement fermée le 18 décembre.

Dose de néosalvarsan injectée 1 gr. 20.

OBSERVATION VI

B... Fernand, vingt-deux ans.

Antécédents personnels. — Néant. Aucune maladie vénérienne. Wassermann négatif.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Mal de Pott. Lombaire survenu à la suite d'un choc reçu dans un abri effondré par un obus.

Abcès ossifluent consécutif apparu dans la région de l'aîne droite.

Plusieurs ponctions furent faites de cet abcès avec injections d'éther iodoformé. Une fistule s'est formée au niveau de la face externe de la cuisse donnant issue à un pus grumeleux.

Le malade ne présentait pas de fièvre, lorsque le 8 décembre 1919, il se produit une grosse évacuation de pus par l'orifice fistulisé en même temps que l'état général devient

très mauvais : sueurs, anorexie, vomissements, douleurs vives au niveau de la gibbosité lombaire avec une température s'élevant à 39°6.

Une injection de néosalvarsan est pratiquée le 9, une autre le 11. La température monte à 39°2 le soir, mais le 12 elle est tombée à 37°8 le matin, 38°5 le 12 soir, 37°2 le 13 matin.

Nouvelle injection de néosalvarsan le 13 et à partir du 15 la température est redevenue normale. La suppuration a beaucoup diminué. L'état général s'est très amélioré. Le malade s'alimente et ne vomit plus.

L'examen du pus pratiqué le 9 décembre présentait de nombreux microbes notamment des cocci, des diplocoques et des bâtonnets. On ne trouvait pas le bacille de Koch.

Le 9, l'examen du sang présentait une polynucléose marquée. Le 16, la formule leucocytaire était redevenue normale.

Certes, les injections de néosalvarsan n'ont pas exercé d'influence sur l'évolution des lésions tuberculeuses, mais elles ont nettement agi sur l'infection secondaire septique bien démontrée par la présence des microbes ordinaires de la suppuration et cela dans une période de cinq jours avec une dose de 0 gr. 90 de novarsénobenzol.

OBSERVATION VII

M... Jean, trente-six ans.

Antécédents personnels. — Néant. Aucun antécédent vénérien. Wassermann négatif.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Mobilisé dans une usine il reçut un choc violent le 20 avril 1918, provoqué par un cordage destiné à abattre un arbre, qui lui produisit une éraflure de la face interne du bras au niveau du tiers moyen. Cette plaie ne s'est jamais cicatrisée et un néoplasme de l'humérus s'est développé à cet endroit. La désarticulation de l'épaule est pratiquée le 24 novembre. La température monte immédiatement à 40 degrés et se maintient à ce niveau jusqu'au 27 où il est fait une première injection de néosalvarsan. La température atteint 39°8, 39°1, pour ne pas dépasser 38°4 le troisième jour, où est faite une deuxième injection de novarsénobenzol. De nouvelles injections sont faites les 5, 9, 13, 17 et 19 décembre. La température descend à 38 degrés le 5 et à partir du 7 oscille entre 37 degrés et 38°2. La suppuration qui était très abondante a considérablement diminué et le malade souffre beaucoup moins. Le fond de la plaie est devenu rougeâtre. L'état général s'est rapidement amélioré et le malade s'alimente normalement. L'examen microbien du pus le 27 présentait de nombreux microbes : prédominances de bâtonnets, des cocci et des diplocoques. Le 17 décembre il n'y avait plus que de rares microbes : quelques bâtonnets, quelques diplocoques.

Le malade ne se remontant pas facilement, les injections de néosalvarsan sont pratiquées à partir du 17 décembre tous les deux jours en moyenne jusqu'au 21 janvier.

A la fin du traitement le malade était transfiguré. Le teint jaune paille du visage était disparu, l'appétit était redevenu normal, l'état général était très satisfaisant, quant à la plaie, elle était en parfait état.

Total du néosalvarsan injecté 5 gr. 40 dont 3 gr. 30 en

l'espace d'un mois. Le malade n'a présenté aucune réaction.

OBSERVATION VIII

G... Lucien, vingt-sept ans.

Antécédents personnels. — Néant. Aucune maladie vénérienne. Wassermann négatif.

Antécédents héréditaires. — Néant.

Histoire de la maladie. — Le 27 avril 1918 fracture exposée de la rotule et du tibia gauche par éclats d'obus.

Esquillotomie le jour même.

La plaie suppure à la suite pendant quatre mois et cicatrise au bout de six mois.

Au mois de mars 1919 à la suite de fatigues ; une petite plaie se reforme ; se met à suppurer beaucoup et s'agrandit en deux mois jusqu'à atteindre les dimensions d'une pièce de 5 francs avec une profondeur de 1 centimètre environ.

Du néosalvarsan est fait le 16 décembre. La plaie date de plus de six mois. Les injections sont répétées quatre autres fois tous les quatre jours environ. La plaie bourgeonne rapidement et est complètement cicatrisée le 9 janvier, soit trois semaines après le début du traitement.

Total du néosalvarsan injecté 1 gr. 50.

CONCLUSIONS

De ce travail nous tirerons des conclusions très modestes. Il est loin de notre pensée de vouloir faire du traitement par le novarsénobenzol des infections généralisées et localisées, une sorte de panacée qui permettrait de guérir d'une façon parfaite et rapide tous les sujets sur lesquels ils serait employé.

Il n'en est pas ainsi. En effet si nous avons obtenu dans la très grande majorité des cas traités par nous, des améliorations évidentes ou des guérisons absolues, nous avons d'autre part échoué dans un certain nombre de cas.

Cependant il nous semble pouvoir affirmer que le néosalvarsan a une action certaine sur l'évolution de certaines infections généralisées et notamment sur la fièvre que nous avons vu à plusieurs reprises tomber rapidement en deux ou trois jours après la première injection. Influence également sur la suppuration qui plus active dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'injection diminuait d'une façon sensible dans les jours suivants.

Mais où nos résultats ont été particulièrement intéressants ; c'est dans la cicatrisation des vieilles

plaies ulcéreuses qui datant parfois de six mois étaient guéries en l'espace de quelques semaines et parfois de quelques jours, alors que toutes les méthodes de traitement antiseptique avaient échoué sur elles.

Enfin le dernier point qui nous reste à signaler et qui n'est pas le moins remarquable, c'est l'action du néosalvarsan sur la nutrition et sur l'état général des sujets sur lesquels il était employé. Il est hors de doute que le néosalvarsan a une action manifeste et souvent favorable sur l'appétit et le poids.

Il nous paraît donc probable, et nos expériences semblent confirmer cette hypothèse, qu'entre l'action spirillotrope si évidente, le néosalvarsan possède une action antiseptique, cicatrisante, trophique et agit favorablement dans certaines conditions du moins sur la nutrition.

Le Président de la thèse,
LEJARS

Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Lacapère et Lenormand.* — A propos du traitement des gangrènes par l'arsenobenzol, 28 janvier 1915.
- Masmonteil.* — A propos des plaies atones (Considérations thérapeutiques et pathologiques, 20 juin 1916).
- Policard, Desplas.* — Recherches biologiques sur les plaies de guerre (La flore microbienne et ses rapports avec l'évolution clinique et les caractères de la blessure, 24 janvier 1916).
- Gayrel et Vignes.* — Evolution des plaies de guerre des parties molles, juin 1916.
- Achard et Welter.* — Sur le traitement local des infections fuso-spirillaires par le galyl, 7 septembre 1915.
- Tissier (H.).* — Flore microbienne des plaies de guerre, 1917.
- Bernheim.* — Du traitement intensif de la syphilis, 27 août 1915.
- Biernacki.* — Ueber die angebliche blutbildende Wirkung des Arseniks, 1904.
- L'importance des traitements internes en dermatologie, 28 janvier 1920.
- Bruhl et Michaux (Jean).* — Essais *in vitro* du pouvoir antiseptique du novarsénobenzol, 23 janvier 1919.
- Die Einwirkung wiederholter Salvarsan und néosalvarsan injektionen auf der Blut, 26 avril 1916.
- Nicolas et Moutot.* — Trois ans d'arsenothérapie anti-syphilitique, 1915.
- Best.* — The use of salvarsan in non syphilitic diseases, 1^{er} août 1914.

- Duret (Paul)*. — Recherche, dosage et élimination de l'arsenic dans les urines, 1918.
- Perrin*. — Gangrène fusospirillaire guérie par l'arsénobenzol, juillet 1914.
- Ravaut (P.) et de Kerdrel (A.)*. — Essai sur le traitement mixte du paludisme par les cures arsenico-quiniques, 1917.
- Moreau (Laurent)*. — Novarsénobenzol dans le traitement des manifestations graves du paludisme, 2 février 1917.
- Sicard et Roger*. — Intoxication arsenicale chronique après arsenobenzothérapie veineuse intensive, 22 février 1918.
- Essai de traitement par le néosalvarsan de l'entérite chronique à *Gardia Intestinalis*, 12 mars 1918.
- Fiessinger (Noël)*. — La défense leucocytaire dans la plaie de guerre, 1916.
- Bréchet (A.)*. — Valeur thérapeutique des injections intra-veineuses de néosalvarsan en chirurgie de guerre, 24 mai 1919.
- Policard*. — Associations microbiennes dans les plaies de guerre en voie de cicatrisation, 1916.
- Lecène et Frouin*. — Nouvelles recherches démontrant la réalité du microbisme latent dans les plaies de guerre cicatrisées, 8 mai 1916.
- Chaput*. — Traitement des plaies et ulcères rebelles des parties molles, 10 novembre 1916.
- Obrégia et Carniol*. — Élimination du néosalvarsan par la bile, 1915.
- Bouquet*. — Quelques nouvelles notions sur la désinfection des plaies de guerre, janvier 1916.
- Courtade*. — Étude à l'ultra-microscopa des effets de la solution de néosalvarsan à 1/100 sur les microbes de la bouche, 23 mars 1917.
- Bloch*. — Action de l'arsenic sur le sang, 1908.
- Achard et Flandin*. — Angine de Vincent traitée par l'arsénobenzol, 28 avril 1911 et 27 mars 1914.

Mauquat. — Traité élémentaire de thérapeutique.

Jacquet et Debat. — Action du néosalvarsan sur la nutrition, 1911.

Thévenot et Brissaud. — Action du néosalvarsan sur le sang, 23 octobre 1910.

Ehrlich et Hata. — La chiomiothérapie des spirilloses (traduction française d'Emery), 1911.

Leredde. — Etude sur le séro-diagnostic et le traitement de la syphilis, 1913.

Cutlec et Bradfort. — Changes of the globular richness of human blood.

Jorand (Albert). — Contribution à l'étude des complications de la blennorrhagie par les sels arsenicaux, 1920.

Stierlin. — Bluthörperchezählungen med. Hämoglobinbestimmungen, bei Kindern.

Wright. — Méthodes nouvelles pour l'étude de l'émigration des leucocytes.

